FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965 N° 667

# THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

**MONDUC, Guy, Saint-Martin, Louis**

Né le 11 Novembre 1935, à Basse-Terre (Guadeloupe)

*Présentée et soutenue publiquement le*

# MALADIE DE KAHLER
## A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS.

Président : Mr. G. BROUET, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren,
Paris (6e)
1965

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965 N°

# THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

**MONDUC, Guy, Saint-Martin, Louis**

Né le 11 Novembre 1935, à Basse-Terre (Guadeloupe)

*Présentée et soutenue publiquement le*

# MALADIE DE KAHLER
## A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS.

Président : Mr. G. BROUET, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren,
Paris (6e)
1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN : ..... Gaston CORDIER

1er ASSESSEUR : ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR : ..... Paul CASTAIGNE

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | DELMAS (A.) |
| Anatomie pathologique | DELARUE (J.) |
| Anesthésiologie | BAUMANN (J.) |
| Biochimie médicale | JAYLE (M.-F.) |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports | MALMEJAC (J.) |
| Biologie médicale | FAUVERT (R.) |
| Biophysique médicale | BUGNARD (L.) |
| - - | DOGNON (A.) |
| - - | DJOURNO (A.) |
| Cancérologie médicale et sociale | BERNARD (J.) |

MM.

| | |
|---|---|
| Chimie pathologique | SCHAPIRA (G.) |
| Embryologie | TUCHMANN (H.) |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | JOANNON (P.) |
| Histologie | GIROUD (A.) |
| Hygiène et médecine préventive | BOYER (J.) |
| Médecine du Travail | DESOILLE (H.) |
| Médecine légale | DEROBERT (L.) |
| Microbiologie (Bactériologie et virologie) | FASQUELLE (R.) |
| Parasitologie | BRUMPT (L.-C.) |
| Pathologie chirurgicale | LAURENCE (G.) |
| Pathologie exotique | N... |
| Pathologie expérimentale et comparée | MERKLEN (F.-P.) |
| Pathologie médicale | LAROCHE (Cl.) |
| - - | BRICAIRE (H.) |
| Pathologie respiratoire | TURIAF (J.) |
| Pathologie et thérapeutique générales | DEPARIS (M.) |
| Pharmacologie | CHEYMOL (J.) |
| Physiologie | BARGETON (D.) |
| - | PARROT (J.) |
| Physiologie et pathologie obstétric. | LEPAGE (F.) |
| Radiologie médicale | DESGREZ (H.) |
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale | CAUCHOIX (J.) |
| Thérapeutique | CONTE (M.) |
| Thérapeutique appliquée | LAMOTTE (M.) |

b)- Professeurs à titre personnel :

| | |
|---|---|
| Anatomie anthropologique | OLIVIER (G.) |
| Biochimie médicale | ( DESGREZ (P.)<br>( POLONOVSKI (J.) |
| Biologie médicale | BOURLIERE (F.) |
| Pharmacologie | LEVY (Mlle J.) |
| Physiologie | DEJOURS (P.) |
| Physique médicale | ( KELLERSHOHN (L.)<br>( GOUGEROT (L.) |
| Radiologie médicale | FISCHGOLD (H.) |

## 2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

### a)- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais) ..... SOULIE (P.)
Cliniques chirurgicales ( Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.-L.)
( Cochin ..... LEGER (L.)
( Hôtel-Dieu ..... PATEL (J.)
( Pitié ..... CORDIER (G.)
( Saint-Antoine ..... GOSSET (J.)
( Salpêtrière ..... SICARD (A.)
( Tenon ..... OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) ..... FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) ..... MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..... MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..... LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca) ..... HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) ..... DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades) ..... TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..... MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..... DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker) ..... HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..... CASTAIGNE (P.)

MM.

Cliniques médicales
( Broussais ..... MILLIEZ (P.)
( Broussais ..... LENEGRE (J.)
( Cochin ..... BROUET (G.)
( Hôtel-Dieu ..... BARIETY (M.)
( Lariboisière ..... SEZE (S. de)
( Pitié ..... DREYFUS (G.)
( Saint-Antoine ..... KOURILSKY (R.)
( Saint-Antoine ..... BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..... DEBRAY (Ch.)

Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... MARIE (J.)

Clinique médicale propédeutique (Broussais) ..... JUSTIN-BESANÇON (L.)

Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M.)

Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)

Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R.)

Cliniques obstétricales
( Baudelocque ..... LACOMME (M.)
( Foch (Suresnes) ..... MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..... VARANGOT (J.)

Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..... RENARD (G.)
- - (Cochin) ..... OFFRET (G.)

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... AUBRY (M.)

Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) ..... N...

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BERNARD (E.)

Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... MICHAUX (L.)

Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... COSTE (F.)

Clinique stomatologique (Salpêtrière) ..... DECHAUME (M.)

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)

Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)

Clinique toxicologique ..... GAULTIER (M.)

Clinique urologique (Cochin) ..... ABOULKER (P.)

MM.

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique ..... PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale ..... DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales ..... POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopéd. ..... JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..... N...

b)- Professeurs à titre personnel :

MM.

Hydrologie et climatologie ..... GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ..... BASTIN (R.)
Médecine ..... ( AZERAD (E.)
( BOUR (H.)
( LAMBLING (A.)
( LHERMITTE (F.)
( PEQUIGNOT (H.)
( PERRAULT (M.)
( SIGUIER (F.)
( WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie ..... MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie ..... KREIS (B.)
Rhumatologie ..... DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

Anatomie ..... ( CABROL (C.)
( COUINAUD (C.)
( GILLOT (C.)
( HUREAU (J.)
Anatomie pathologique ..... ( GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)
( Pr. s. ch.
( ABELANET (R.)
( CHOMETTE (G.)
( GOUYGOU (Ch.), Pr.s.ch.
(NEZELOFF (Ch.)
( ORCEL (L.)
( PAILLAS (J.)

MM.

| | |
|---|---|
| Anesthésiologie | N. du BOUCHET (Mme)<br>KERN (E.)<br>VOURC'H (G.) |
| Bactériologie | BARBIER (P.), Pr.s.ch.<br>CHRISTOL (D.)<br>DAGUET (G.)<br>LE MINOR (L.)<br>TOURNIER (P.) |
| Biochimie médicale | BAULIEU (Et.), M.conf.<br>BOURILLON (R.)<br>CARTIER (P.), Pr.s.ch.<br>CORNILLOT (P.)<br>DREYFUS (J.-Cl.)<br>GONNARD (P.)<br>JEROME (H.)<br>KRUH (J.)<br>LEGRAND (J.-Cl.)<br>NORDMANN (J.) |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports | PLAS (F.) |
| Biologie médicale | BENHAMOU (J.-P.)<br>BOIVIN (P.)<br>HARTMANN (L.)<br>Pr.s.ch. |
| Carcinologie | BOIRON (M.)<br>DENOIX (P.)<br>MATHE (G.)<br>SELIGMANN (M.) |
| Cardiologie | HATT (P.-Y.) |
| Dermato-Syphiligraphie | CIVATTE (J.)<br>DUPERRAT (B.)<br>HEWITT (J.)<br>TOURAINE (R.) |
| Electro-Radiologie | HEITZ (F.),<br>M. Conf.<br>LEDOUX-LEBARD (G.) |
| Embryologie | ROUX (Ch.) |
| Hématologie | BESSIS (M.)<br>BILSKI-PASQUIER (G.)<br>DAUSSET (J.)<br>DUHAMEL (G.) |

MM.

| | |
|---|---|
| Histologie | ( COUJARD (R.),Pr.s.ch.<br>( DA LAGE<br>( MAROIS (M.)<br>( RACADOT (J.)<br>( SCHRAMM (B.) |
| Hydrologie | ( BESANÇON (F.)<br>( CORNET (A.) |
| Hygiène | ( BLANCHER (G.)<br>( CORRE-HURST (Mme L.)<br>( ROUSSEL (A.)<br>( SAPIN-JALOUSTRE (H.) |
| Maladies infectieuses | ( DUPONT (V.)<br>( LISSAC (J.)<br>( RAPIN (M.) |
| Maladies métaboliques | ( ANTOINE (B.)<br>( CROSNIER (J.)<br>( RICHET (G.)<br>( SEBAOUN (J.) |
| Médecine légale | ( BOURGUIGNON (A.)<br>( FOURNIER (E.)<br>( GUENIOT (M.)<br>( HADENGUE (A.) |
| Médecine du travail | ALBAHARY (C.) |
| Neuro-chirurgie | PERTUISET (B.) |
| Neuro-Psychiatrie | ( CAMBIER (J.)<br>( CATHALA (H.)<br>( ESCOUROLLE (R.)<br>( GAUTIER (J.-Cl.)<br>( LAPRESLE (J.)<br>( LEREBOULLET (J.)<br>( PICHOT (P.)<br>( TARDIEU (G.) |
| Obstétrique | ( GRANJON (A.)<br>( HERVET (E.)<br>( LE LORIER (G.)<br>( LEVY (J.)<br>( LEWIN (D.)<br>( MUSSET (R.)<br>( ROBEY (M.)<br>( SENEZE (J.)<br>( SUREAU (C.)<br>( TCHOBROUTSKY (Mme C.)<br>( THOYER-ROZAT (J.) |

MM.

| | |
|---|---|
| Ophtalmologie | ( AUVERT (Mme B.)<br>( BREGEAT (P.)<br>( DUBOIS (A.)<br>( FONTAINE (Mme M.)<br>( SARAUX (H.) |
| Orthopédie | ( DUPARC (J.)<br>( MAURER (P.)<br>( MEARY (R.)<br>( POSTEL (M.)<br>( RAMADIER (J.) |
| Oto-Rhino-Laryngologie | ( DEBAIN (J.)<br>( PIALOUX (P.)<br>( SERGENT (H.) |
| Parasitologie | ( GOLVAN (Y.)<br>( HO THI SANG (Mlle) |
| Pathologie chirurgicale | ( LAPIERRE (J.)<br>( BARCAT (J.)<br>( BINET (J.-P.)<br>( BLONDEAU (Ph.)<br>( CERBONNET (G.)<br>( CHATELIN (C.-L.)<br>( DAUTRY (P.)<br>( DEMIRLEAU<br>( DUBOST (Cl.)<br>( FAUREL (J.)<br>( FLABEAU (F.)<br>( GALEY (J.-J.)<br>( GARBAY (M.)<br>( GARNIER (H.)<br>( GAUDART d'ALLAINES<br>( (Cl. de)<br>( GERMAIN (A.)<br>( LATASTE (J.)<br>( LOYGUE (J.)<br>( MAILLARD (J.-N.)<br>( MERCADIER (M.)<br>( NATALI (J.)<br>( PELLERIN (D.)<br>( PERROTIN (J.)<br>( PREMONT (M.)<br>( ROBERT (H.)<br>( THOMERET (G.)<br>( VAYSSE (J.) |

MM.

Pathologie exotique ..... SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale .....
( BERTHAUX (P.)
( COTTENOT (Fr.)
( LOEPER (J.),Pr.s.ch.
( MAURICE (J.)
( MIKOL (Cl.)
( PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale .....
( ACAR (J.)
( AUQUIER (L.)
( AUSSANNAIRE (M.)
( BEAUMONT (J.-L.)
( BERNIER (J.-J.)
( BOUVIER (J.)
( BOUVRAIN (Y.)
( BRISSAUD (H.)
( BROCARD (H.)
( BUGE (A.)
( CANIVET (J.)
( CARLOTTI (J.)
( CATINAT (J.)
( CHRETIEN (J.)
( CLOAREC (M.)
( COBLENTZ (B.)
( CONTAMIN (F.)
( COURY (C.)
( DEBRAY (J.)
( ETIENNE (J.-P.)
( FREZAL (J.)
( FRITEL (D.)
( FUNCK-BRENTANO (J.-L.)
( GRIVAUX (M.)
( HAZARD (J.)
( HENNEQUET (A.)
( HIMBERT (J.)
( HOUSSET (E.)
( LAGRUE (G.)
( LESOBRE (R.)
( LEVEQUE (B.)
( MACREZ (C.)
( MOREAU (L.)
( NENNA (A.)
( NICK (J.)
( POULET (J.)

MM.

Pathologie médicale ..... ( ROYER (P.)
( TCHERDAKOFF (Ph.)
( THIBAULT (Ph.)
( TOURNEUR (R.)
( VILLIAUMEY (J.)
( WOLFROMM (R.)

Pédiatrie-Puériculture ..... ( ALAGILLE (D.)
( ALISON (J.)
( CANLORBE (P.)
( GORIN (R.)
( LAFOURCADE (J.)
( LEPERCQ (G.)
( LESTRADET (H.)
( MALLET (R.)
( MANDE (R.)
( MINKOWSKY (A.)
( MOZZICONACCI (P.)
( POLONOVSKI (C.)
( REY (J.)
( RIBIERRE (M.)
( ROSSIER (A.)
( VIALATTE (J.)

Pharmacologie ..... ( BOISSIER (J.)
( LECHAT (P.)

Physiologie ..... ( BARRES (G.)
( DURAND (J.)
( GIRARD (Fr.), M.Conf.
( HUGELIN (A.)
( LAURENT (D.)
( SCHERRER (J.),Pr.s.ch.
( VASSEUR (B.)

Physique médicale ..... ( CHANTEUR (J.)
( COURSAGET (J.)
( GREMY (F.), M. Conf.
( MILHAUD (G.)
( PAGES (J.-Cl.)
( PELLERIN (P.)
( ROUCAYROL (J.-C.),Pr.s.ch.
( TUBIANA (M.), M. Conf.

Pneumo-phtisiologie ..... ( DECROIX (G.)
( ISRAEL (L.)
( MEYER (A.)
( RENAULT (P.)
( SORS (Ch.)

MM.

| | |
|---|---|
| Psychiatrie infantile | DENIKER (P.) |
| | DUCHE (D.) |
| | FLAVIGNY (H.) |
| Radiologie médicale | DUBOST (J.) |
| | LEFEBVRE (J.) |
| | MICHEL (J.-R.) |
| Rhumatologie | MASSIAS (P.) |
| Stomatologie | CAUHEPE (J.) |
| | CERNEA (P.) |
| | CHAPUT (Mme A.), M.C.Agr. |
| | CREPY (Cl.) |
| | FLEURY (R.) |
| | GRELLET (M.) |
| Thérapeutique | CHASSAGNE (P.) |
| | FOUET (P.) |
| | LABET (R.) |
| | MARCHE (J.) |
| Urologie | AUVERT (J.) |
| | MOULONGUET (A.) |
| | QUENU (L.) |

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

| | |
|---|---|
| Anatomie | DEBEYRE (J.) |
| Clinique chirurgicale | VERNE (J.-M.) |
| Clinique médicale | RAMBERT (P.) |
| | THIEFFRY (S.) |
| Clinique obstétricale | GRASSET (J.) |
| | MAYER (M.) |
| | MORIN (P.) |
| Clinique ophtalmologique | DESVIGNES (P.) |
| Clinique pédiatrique et puériculture | LAPLANE (R.) |
| Clinique psychiatrique | BARUK (H.) |
| Clinique urologique | KUSS (R.) |

## IV.- PROFESSEURS DETACHÉS DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.), Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J.), Pr. s. ch.

## V.- CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Conseiller administratif ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine ..... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs ..... Mlles DUMAITRE (P.),
LE NOIR (G.)
QUIEVREUX (E.)

Bibliothécaires ..... Mmes CONTET (J.)
FORGET (F.)
Mlle LAURENT (H.)
Dr. SCHILLER (J.)

---

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

JE DÉDIE CE TRAVAIL :

A MON PÈRE DÉFUNT

A MA MÈRE

Qui a su m'apprendre l'amour du prochain. Elle a guidé ma vocation de Médecin et est pour moi l'Exemple du courage et de la bonté.
En témoignage de tout mon amour pour elle.

A MA FEMME

Que j'aime et dont les sacrifices immenses m'ont permis de mener à bien mes études médicales.

A MES ENFANTS :
ALAIN, MARYSE, DENIS

Qui font toute ma joie.

A MES SOEURS, COLETTE ET RENÉE

A MA FAMILLE

Qui en maintes circonstances ont su m'aider.

A TOUS MES AMIS ET COLLÈGUES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR C. BROUET

Professeur de la Chaire de Clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

En témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.C. FÈVRE

Chef de Service de l'Hôpital de Chauny

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance pour l'enseignement que nous avons reçu de lui dans son service et pour l'aide qu'il nous a apportée au cours de l'élaboration de notre thèse.

A MESSIEURS LES DOCTEURS

H. GIROULLE
J. ABRIC

Pneumo-phtisiologues,
Chefs de service à l'Hôpital de Chauny

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude pour la confiance qu'ils nous ont toujours témoignée et pour tout ce qu'ils nous ont appris.

A TOUS NOS MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

# " M A L A D I E  D E  K A H L E R "

## A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS

*************
*******
***
*

# P L A N

- INTRODUCTION

- A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS PERSONNELLES.

  . Observation I
  . Observation II
  . Commentaire

- MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA MALADIE DE KAHLER.

  - Introduction
  - Etude clinique
    . Syndrome clinique
    . Syndrome biologique
    . Syndrome hémocytologique
    . Formes cliniques
  - Diagnostic
  - Pronostic et Evolution
  - Le Traitement

- CONCLUSION

## A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS PERSONNELLES

### OBSERVATION I

Malade de 46 ans, qui a présenté des douleurs diffuses et constantes, point de côté sous-axillaire droit, et un très mauvais état général.

Le cliché pulmonaire montre des opacités multiples, micro et macro-nodulaires.

Les autres examens complémentaires, pratiqués lors de l'hospitalisation du malade, mettent en évidence une maladie de Kahler.

Monsieur R... M.., électricien, âgé de 46 ans, entre dans le service de médecine, après un séjour dans le service de phtisiologie, le 2 Décembre 1959, pour altération importante de l'état général, algies diffuses et lésions pulmonaires micro- et macro-nodulaires qui évoquent d'emblée une tuberculose pulmonaire qui n'a pu être confirmée bactériologiquement, diagnostic pour lequel il a séjourné quelque temps dans un service de phtisiologie.

Dans les antécédents du malade, on retrouve :

- A l'âge de 10 ans (1923), un séjour au sanatorium de Villiers-sur-Marne, probablement pour tuberculose pulmonaire, mais nous n'avons pu avoir de précision à ce sujet.

- En 1957, à la suite d'une chute, fracture du

poignet gauche et apparition d'un point de côté intermittent sous-axillaire droit.

- Enfin, depuis quelques mois, amaigrissement considérable (1 kg par mois), asthénie et anorexie obligeant le malade à interrompre son travail.

A l'examen, il s'agit d'un sujet de 46 ans, maigre, aux pommettes légèrement cyanosées avec des varicosités, grabataire, présentant une scoliose dorsale gauche et un net raccourcissement de sa taille ; il est subfébrile, hyperalgique (toute mobilisation passive ou active est impossible, surtout au niveau du tronc et des membres inférieurs).

- Aux poumons, l'auscultation révèle des signes en foyer à la base gauche et droite, où la percussion révèle une matité franche. Le malade est légèrement dyspnéique, subfébrile, ne tousse pas, ne crache pas.

- L'auscultation du coeur est normale. La tension artérielle est à 16/10. Le pouls est à 88 et régulier.

- L'examen neurologique est pratiquement normal. En effet, malgré une forte imprégnation éthylique, caractérisée non seulement par l'aspect du malade, mais aussi par des trémulations des doigts, il n'existe pas de signes de polynévrite. On notera, par ailleurs, des réflexes ostéo-tendineux un peu vifs, une contracture des muscles des gouttières costo-vertébrales.

- Le reste de l'examen clinique est normal : pas de troubles uro-génitaux ; il n'existe pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie, les aires ganglionnaires sont libres.

La radiographie pulmonaire révèle :

- des calcifications de l'apex droit et de la région sous-claviculaire externe-droite,
- des hiles surchargés,
- des coulées broncho-vasculaires hilifuges,
- des images réticulo-nodulaires des deux champs pulmonaires,

- une opacité homogène, triangulaire à base axillaire, centrée par un trait de fracture de la 7me côte.

On remarquera aussi de nombreuses géodes ostéolytiques au niveau des côtes.

Les radiographies du squelette : rachis, crâne, bassin, révèlent des images d'ostéolyse diffuse, à l'emporte-pièce et dont leur confluence au niveau du crâne donne un aspect typique de crâne "myélomateux", image de crâne mité caractéristique de la maladie de Kahler.

Parmi les autres examens complémentaires, on notera :

- l'absence de B.K. à l'examen direct et par culture, permettant d'éliminer une tuberculose pulmonaire ;

- l'hémogramme révèle une anémie normochrome à 3.050.000 hématies par mm3 ;

- une vitesse de sédimentation considérablement augmentée : 140-149 ;

- les phosphatases acides et alcalines sont normales ;

- les protides sanguins sont à 118 g par litre :
  . leur analyse électrophorétique sur papier et gélose montre un pic important des $\gamma$ globulines à 67,5 % ;
  . leur analyse par l'immuno-électrophorèse montre un tracé typique de myélome avec anomalie immuno-chimique des $\gamma$ globulines.

- Le myélogramme (ponction sternale) montre une nette plasmocytose à 16 % et 10 % d'hémocytoblastes à orientation plasmocytoïde.

CONCLUSION :

Maladie de Kahler avec manifestations pulmonaires.

Il faut noter, d'une part l'absence dans les urines de la protéine thermosoluble de Bence-Jones, et, d'autre part, une atteinte rénale qui n'était pas à l'encontre du diagnostic :

Clearance uréique à 58 % - Urée sanguine à 0,80 g par litre - Hématies-minute : 6500 - Leucocytes-minute : 2.100 - Albuminurie à 1 g.

TRAITEMENT : entrepris le 29 Décembre 1960, soit 27 jours après son entrée.

Le traitement institué a été le suivant :

- CORTANCYL ..... 200 mg par jour
- SANCLOMYCINE ..... 1,5 g par jour
- URETHANE en perfusion 1 jour sur 2.
- STERANDRYL ..... une fois par semaine
- CALCIUM et VITAMINES.
- Régime sans sel.

Au bout de 20 jours de traitement, on peut noter une nette amélioration clinique, le malade pouvant se mouvoir dans son lit, s'alimentant lui-même, ne souffrant presque plus ; cette amélioration clinique est concomitante à une amélioration biologique caractérisée par un chiffre des protides à 78 g o/oo.

Après deux mois de traitement, le malade ne souffre pratiquement plus, il a un bon état général ; du point de vue biologique, l'amélioration des différents tests se poursuit. Le traitement a été continué pendant six mois et a été très bien supporté dans l'ensemble, à part l'apparition d'un léger syndrome cushingoïde (petite H.T.A. : 18/12, obésité très modérée).

Au total, le malade a reçu :

- CORTANCYL ..... 15.000 mg, soit 15 g
- URETHANE ..... 25 injections I.V.

Le malade a quitté le service le 28 Juin 1960 et a pu reprendre son activité professionnelle d'électricien.

Mais malgré cette action spectaculaire de la thérapeutique qui transforma le malade, le pronostic doit

être réservé et on devait envisager l'avenir de ce malade avec un pessimisme qui ne fit que traduire l'issue inéluctable de cette affection contre laquelle les thérapeutiques actuelles n'ont qu'une action transitoire. En effet, le malade décéda au mois de Décembre 1963, dans un tableau d'insuffisance rénale, après avoir été opéré d'un ulcus en AoOt 1963.

o
o o

## OBSERVATION II

Malade de 65 ans, se plaignant de douleurs diffuses, erratiques, avec altération de l'état général. Les clichés radiologiques faits à l'entrée permettent de suspecter le diagnostic de Maladie de KAHLER, diagnostic qui fut confirmé par les examens complémentaires.

Madame C... C.., 65 ans, est adressée dans le service le 19 Janvier 1965, pour état général déficient et algies diffuses prédominant au rachis dorsal et à l'épaule gauche.

Les antécédents ne révèlent rien d'anormal.

- Affection oculaire congénitale gauche, caractérisée par une cécité et un strabisme interne de l'oeil gauche qui a été opéré à l'âge de 17 ans, opération qui corrigea le strabisme, mais sans résultat sur la cécité. A noter un certain degré d'énophtalmie de l'oeil droit qui a une acuité visuelle à 10/10.

- Varices des membres inférieurs.

- Ménopause à 48 ans.

- Paraphlébite en Novembre 1964 à la jambe gauche, quelques jours après thromboses variqueuses de la jambe droite.

- Au mois de Décembre 1964, apparition d'une violente douleur dans la région xiphoïdienne, douleur qui dura trois jours, pour diminuer ensuite d'intensité ; mais reprise des douleurs quelques jours après, non seulement sternales, mais aussi dorsales et au membre supérieur gauche.

La malade est alors hospitalisée dans le service de médecine où elle entre le 19 Janvier 1965.

A l'examen, il s'agit d'un sujet de 65 ans, apyrétique, en mauvais état général, anorexique avec asthénie intense. La malade se plaint de douleurs erratiques intenses et diffuses prédominant au sternum, au rachis dorsal et au membre supérieur gauche, y compris les doigts. La marche et la station debout sont très pénibles ; ces douleurs sont calmées par le repos, mais restent subintrantes.

L'examen des régions douloureuses révèle des points douloureux au niveau du rachis dorsal (D5 et D8), au niveau de l'épaule gauche qui est de plus extrêmement douloureuse à la mobilisation, et au niveau du tiers inférieur du sternum qui est douloureux dans son ensemble et qui est le siège d'une tuméfaction fluctuante douloureuse spontanément et à la pression.

- Poumons : auscultation normale ; emphysème modéré.

- Coeur : l'auscultation révèle un souffle systolique au foyer aortique, irradiant le long du bord droit du sternum, avec éclat de B2. Souffle systolique de pointe sans irradiation. La T.A. est à 14/7; le pouls régulier est bien frappé.

- Le reste de l'examen clinique est normal : pas de troubles digestifs en dehors de l'anorexie, déjà signalée ; l'examen neurologique est normal ; pas de signes uro-génitaux anormaux ; pas d'hépatomégalie ou de splénomégalie ; les aires ganglionnaires sont libres.

Les radiographies de tout le système osseux : crâne, colonne cervico-dorso-lombaire, bassin, sont pratiquées le 27 Janvier 1965.

Elles révèlent l'existence de multiples lacunes de petit volume aux contours nets, comme taillées à l'emporte-pièce, mais dont leur juxtaposition au niveau du crâne lui donne un aspect de crâne "mité" ou "vermoulu", caractéristique de la maladie de Kahler.

Les examens hématologiques chiffrent l'anémie de type hypochrome (V.G. à 0,95) à 2.900.000 globules rouges par mm3, sans formes anormales. La vitesse de sédimentation s'élève à 52 mn à la 1ère heure et à 90 mn à la deuxième heure. Calcémie à 135 mg/l. Phosphatases alcalines à 1 U.B.

Les protides sanguins sont à 84 grammes par litre.

L'électrophorèse sur papier de ces protides montre :

- un pic des $\alpha_1$ (10,2 %) et des $\alpha_2$ (16 %) globulines.

L'électrophorèse sur gélose, par contre, révèle:

- une importante diminution des $\gamma$ globulines,
- un pic protéique étroit dans la région des $\beta 2$ globulines.

A noter que cette discordance des résultats entre l'électrophorèse simple et l'électrophorèse sur gélose n'est pas rare.

L'immuno-électrophorèse révèle :

- une importante diminution des $\gamma$ globulines normales ;
- la présence de $\gamma$ globulines immuno-chimiquement anormales dans la zone de migration électrophorétique des $\beta 2$ globulines.

Le myélogramme (ponction sternale) montre une moelle riche avec un envahissement diffus par des éléments plasmocytaires, 98 % de plasmocytes normaux et quelques éléments anormaux.

CONCLUSION :

Syndrome clinique, biologique et cytologique de maladie de Kahler, malgré l'absence dans les urines de la para-protéine thermosoluble de Bence-Jones.

Il faut signaler, par ailleurs, l'absence de toute note rénale dans cette maladie de Kahler authentifiée ; en effet, toutes les épreuves rénales sont normales : urée = 0,35 g ; sucre et albumine = 0.

P.S.P. après 15 mn : 30 % ; après 70 mn : 70 % ; Van Slyke : 90 %.

Cytologie urinaire normale.

Le TRAITEMENT est entrepris dans le service et comprend :

- ENDOXAN ..... 100 mg par jour,
- CORTANCYL ..... 200 mg par jour,
- Antibiotiques.

Traitement qui, au bout de quelques jours, entraîna une nette amélioration subjective ; quant à son action sur le syndrome cytobiologique, il est trop tôt pour juger de son efficacité.

Avant d'entreprendre l'étude proprement dite de la maladie de Kahler, je me permettrai de faire quelques remarques générales à propos de ces deux observations qui appellent forcément quelques commentaires.

Dans l'avant-propos de cet ouvrage, j'ai signalé le polymorphisme de cette affection, qualitatif qui se trouve ici largement justifié, car, sur ces deux cas seulement de Maladie de KAHLER, les manifestations cliniques, quoique dominées par un tableau hyperalgique avec des signes radiologiques quasiment identiques, ne sont pas les mêmes. En effet, dans un cas, il s'agit d'une forme avec localisation pulmonaire et atteinte rénale (Observation I) ; dans l'autre cas (Observation II), il s'agit d'une forme purement osseuse, sans atteinte rénale.

Quant au syndrome biologique, caractérisé avant tout par une dysprotéinémie, il n'est pas tout à fait identique dans les deux cas ; certes, dans ces deux observations comme dans la plupart des myélomes, il existe dans le sang une $\gamma$ globuline immuno-chimiquement anormale, mais qui à l'électrophorèse migre dans deux zones différentes. Dans l'Observation I, cette $\gamma$ globuline anormale a une mobilité électrophorétique de type $\gamma$ (un pic des $\gamma$ globulines, forme la plus courante), et dans l'Observation II, elle a une mobilité électrophorétique de type $\beta$ 2 (un pic des $\beta$ 2 globulines). Ceci n'est pas pour nous étonner, car il faut rappeler que la migration électrophorétique des protéines dépend avant tout de leur poids moléculaire et de leur charge électrique. Or, ces caractères moléculaires des protéines anormales dépendent essentiellement des qualités secrétantes des plasmocytes malins, et l'on conçoit aisément que tel plasmocytome donne des protéines de tel type, alors qu'un autre donne une protéine d'un autre type.

Ce problème peut être d'ailleurs soupçonné sur les seules modifications électrophorétiques au cours d'une même maladie ; en effet, un $\beta$ myélome pouvant devenir un $\gamma$ myélome, ou inversement.

On notera enfin, et ceci dans les deux cas, l'absence dans les urines de la protéine thermosoluble de Bence-Jones, celle-là même qui, il y a 50 ans, était indispensable pour affirmer le diagnostic, expliquant ainsi la plus grande fréquence actuelle de la maladie de Kahler. Il faut souligner enfin, et toujours à propos de la protéinurie, qu'il n'existe pas de relation entre l'atteinte rénale et la présence de protéine thermosoluble dans les urines ; dans un cas (observation I), il existe une atteinte rénale sans albuminurie de Bence-Jones.

Je ne m'étends pas davantage sur ce problème, qui sera étudié plus loin.

Mais, dans tous les cas, le myélogramme permet de lever le doute, affirmant le diagnostic en montrant une plasmocytose importante avec des éléments anormaux.

Le problème thérapeutique est tout autre, non seulement parce qu'il reste dans l'ensemble très décevant, mais aussi parce qu'il faut un certain recul pour juger de son efficacité ; je signalerai toutefois, à propos de l'Observation I, l'amélioration obtenue par un traitement associant l'uréthane à la corticothérapie, traitement actuellement dépassé ; le traitement plus récent, entrepris chez la deuxième malade, à base d'Endoxan, a eu aussi une action efficace sur les manifestations subjectives, mais il est trop tôt pour l'affirmer.

# MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA MALADIE DE KAHLER

## INTRODUCTION

La maladie de Kahler date du jour où, en 1889, Van KAHLER établit, pour la première fois, la relation existant entre l'albuminurie thermosoluble, découverte cinquante ans plus tôt par BENCE-JONES, et la présence de myélomes multiples décrite par RUSTITZKY, en 1873.

Mais, aujourd'hui, la maladie de Kahler se trouve à l'étroit dans le cadre anatomo-clinique du myélome multiple, de sorte que sa description tend à englober des modalités qui en sont encore traditionnellement séparées.

En effet, elle se définit comme une hémopathie maligne avec deux caractères dominants :

1°- une prolifération anarchique des cellules de la lignée plasmocytaire ;

2°- des altérations spécifiques des protéines en relation avec la prolifération plasmocytaire.

Ces caractères suffisent à définir la maladie sans équivoque, quels que soient les visages cliniques qu'elle prendra en évoluant vers son terme inexorablement fatal.

Deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme, le myélome s'observe surtout chez des sujets âgés de 50 à 60 ans, dans l'étude de LEBON portant sur 9.000 cas, 85 % des cas concernent des sujets de plus de 50 ans.

De mieux en mieux connue, elle est plus facilement reconnue et sa fréquence paraît en augmentation.

Le rôle d'une atteinte osseuse antécédente est souvent invoquée, qu'il s'agisse d'affection rhumatismale plus ou moins bien définie, ou de maladie de Paget dont le rôle ne paraît pas négligeable.

Enfin, diverses observations de myélomes familiaux ont été rapportées, attirant l'attention sur le rôle éventuel d'un facteur génétique.

# ETUDE CLINIQUE

La maladie se caractérise par trois grands syndromes associés :

- un syndrome clinique, dominé par les atteintes osseuse et rénale ;
- un syndrome biologique ;
- un syndrome hémocytologique de prolifération plasmocytaire.

o o

## LE SYNDROME CLINIQUE

L'usage prévaut de diviser le syndrome clinique en un syndrome osseux et un syndrome extra-osseux.

1)- Le syndrome osseux, souvent associé à une atteinte neurologique.

1°- Les douleurs : selon BAYRD et HECK, dans 90% des cas, elles constituent le symptôme fondamental de la maladie de Kahler, et dans plus de 90 % des cas, pour CARSON.

Révélatrices ou non, ces douleurs se distinguent en douleurs diffuses et douleurs localisées.

- Les douleurs diffuses et erratiques sont assez rarement remarquées précocement ; elles sont négligées du malade si elles sont légères, mal inter-

prétées si elles sont plus violentes, sourdes et profondes. C'est ainsi qu'aux membres, les douleurs ne sont pas reconnues d'origine osseuse, mais prises pour de la fatigue ou des crampes musculaires ; au crâne, pour de la céphalée ou des migraines ; autour des articulations, pour des rhumatismes, d'autant plus volontiers que ces malades ont l'âge de l'arthrose, et que les myélomateux sont, non exceptionnellement, d'anciens rhumatisants.

- Les douleurs localisées sont cinq fois plus fréquentes que les algies généralisées, et marquent ordinairement le début de la maladie. Ce sont quelquefois des douleurs osseuses électivement localisées en un point fixe, là même où l'on verra se développer par la suite une géode ou une soufflure osseuse, ou encore une fracture.

Ce sont, le plus souvent, des douleurs radiculaires ou névritiques, quelquefois complétées de paralysies. Les plus fréquentes sont des douleurs rachidiennes (25 %), avec ou sans radiculalgies (12%): elles sont, le plus souvent, cervico-brachiales, thoraciques, pouvant, dans certains cas, rappeler des crises d'angine de poitrine, ou lombo-abdominales, parfois suffisamment violentes pour motiver l'avis d'un chirurgien.

Quand ces douleurs sont nettement radiculaires, bilatérales et symétriques, elles évoquent d'emblée un syndrome de compression médullaire aboutissant bien souvent à une paraplégie assombrissant encore le pronostic.

La douleur sciatique est retrouvée dans 10 % des cas, parfois véritable sciatique paralysante.

Les paralysies crâniennes sont beaucoup plus rares et ont été étudiées particulièrement par SNAPPER, ANDERS, CAPPEL, WILSON, MAHOUDEAU et CLARKE.

Exceptionnelle est l'atteinte cérébrale,

se manifestant d'une façon polymorphe : syndrome hypertension intra-crânienne, hémiplégie, troubles psychiques, épilepsie.

Ces diverses atteintes neurologiques sont dues, en premier lieu, à des lésions osseuses avoisinantes : tumeur, fracture, écrasement, mais aussi à des productions tumorales dure-mériennes avec de l'oedème et des altérations vasculaires pour conséquence.

2°- Les fractures et les tumeurs.

Nous ne ferons que les mentionner. Ce sont des fractures spontanées sans nette traduction clinique, sinon la douleur, et sont le fait de découvertes radiologiques.

Plus manifestes sont les tumeurs qui, dans un pourcentage non négligeable de cas, révèlent la maladie. Elles peuvent siéger n'importe où, en particulier au niveau des os longs, mais aussi au niveau du crâne, du sternum et du maxillaire supérieur (os malaire), localisation qui a été étudiée principalement par CAPPEL.

En dehors de ces fractures et des tumeurs, on peut noter la présence de déformations du squelette parfois très importantes, résultant des lésions osseuses multiples (tumeurs, fractures, inflexions et tassements vertébraux).

3°- Les images radiologiques.

Mieux que l'examen clinique, très pauvre et même négatif, l'examen radiologique du squelette permet de suspecter ou de découvrir un myélome.

D'après l'ensemble des statistiques, les images pathologiques se trouvent dans 86 % des cas et sont évocatrices dans 70 %.

Les images pathologiques les plus fréquentes siègent aux extrémités des os longs ; les plus précoces sont justement situées là où l'examen radiologique du squelette est de technique et d'interprétation délicates : rachis, côtes, bassin et crâne. Un diagnostic de myélome au début exige donc des clichés impeccables et même des stéréoradiographies du point suspect.

Les signes radiologiques sont de deux types élémentaires, parfois associés : images géodiques de destruction osseuse et images de raréfaction plus ou moins diffuse.

Les images de destruction sont en nombre et de topographie très variables. De dimensions allant de celle d'une tête d'épingle à celle d'une grosse noix, de forme arrondie ou ovalaire, elles sont parfois isolées, parfois multiples et disséminées, parfois groupées en innombrables petites clartés juxtaposées donnant un aspect vermoulu, réalisant dans d'autres cas les images classiques en "peau de léopard" ou en "nid d'abeille". Parfois enfin, il y a confluence de géodes par coalescence de foyers myélomateux voisins.

Quel que soit le type radiographique de la destruction, il est en général pur, sans réaction condensante de la trame ou du périoste alentour.

Il faut noter enfin que cette séméiologie radiologique, classique de la maladie de Kahler, peut être absente ; diverses publications, en particulier celles de BOUSSER, signalent le fait ; mais ces cas sont rares et sont quelquefois confondus avec la macroglobulinémie de Waldenström. Par ailleurs, WEISSENBACH et LIEVRE ont isolé, sous le nom de myélome décalcifiant diffus, un aspect radiologique caractérisé par une transparence générale des os, sans lésions géodiques ; cette distinction uniquement radiologique ne s'accompagne pas de particularités cytologiques ou humorales.

2)- Manifestations extra-osseuses, viscérales ou autres.

Hémopathie maligne, la maladie de Kahler déborde largement le domaine osseux ; ces manifestations extra-squelettiques peuvent dominer la scène, les signes osseux n'apparaissant pas ou seulement plus tard au cours de l'évolution, mais c'est là l'exception.

Nous limiterons momentanément la description des signes extra-osseux aux manifestations générales et aux manifestations rénales, les plus habituelles.

L'état général est le plus souvent médiocre ou mauvais. Cependant, si une asthénie avec amaigrissement, fébricule, pâleur doit faire rechercher un cancer, chez un sujet âgé, c'est à la maladie de Kahler qu'on doit penser, s'il s'y associe des douleurs osseuses ou une note rénale.

L'atteinte rénale se retrouve dans 70 % des myélomes confirmés (GESCHICKTER et COPELAND) et se place ainsi à la première place des manifestations extra-osseuses. Par contre, 10 % à peine sont révélées par cette localisation.

Elle se traduit soit par une simple albuminurie : 58 % des cas, soit par une protéinurie thermosoluble de Bence-Jones : 50 %, soit par les deux associées.

A l'albuminurie, s'ajoutent parfois des oedèmes des membres inférieurs, discrets ou volumineux, évoquant un tableau de néphrose, et dus parfois à une amylose surajoutée (LOEPER, CLAISSE, BOUSSER).

Il s'y associe à la longue une insuffisance rénale progressive, sous forme de néphrite subaiguë azotémique, se traduisant par une hyperazotémie relativement modérée au début (1 g), mais qui à la fin de la maladie atteint 4 g ou plus, et par une atteinte fonctionnelle qu'objectivent les épreuves fonctionnelles rénales qui sont franchement perturbées, épreuve

à la P.S.P., constante d'Ambard, clearance uréique.

Il faut noter enfin, avec DE CASTELLO, BAYRD et HECK, WALGREM, GESCHICKTER et COPELAND, BOUSSER et HARTMANN, que l'insuffisance rénale est sans rapport avec l'élimination de protéine thermosoluble et indépendante du taux des protides sanguine et de leurs variétés électrophorétiques.

La fréquence des néphropathies myélomateuses se trouve justifiée par la diversité des lésions : infiltration myélomateuse, sclérose corticale et médullaire, dépôts protidiques dans les tubes et les cellules tubulaires, lésions de glomérulite, amylose et précipitation calcique.

Nous mentionnerons dès maintenant les autres atteintes extra-osseuses qui expliquent le polymorphisme de cette maladie ; ce sont les atteintes hépatique, splénique, ganglionnaire, pulmonaire et glandulaire (ovaires, testicules, parotide, pancréas, surrénales), constituant autant de formes cliniques.

## LE SYNDROME BIOLOGIQUE

Les perturbations humorales, et particulièrement celles des protides, sont si importantes au cours du myélome qu'elles constituent un syndrome biologique propre. Son intérêt, d'ailleurs, dépasse le seul diagnostic de la maladie de Kahler.

Rappelons, en quelques mots, les principales données de ce syndrome biologique qui associe à une hypercalcémie une dysprotéinémie.

### 1)- L'hypercalcémie :

Elle accompagne le processus de destruction osseuse. Parfois considérable, elle n'est pas particulière au myélome ; il s'y ajoute une hyperphos-

phorémie.

2)- La dysprotéinémie :

Les anomalies des protéines sont, par contre, le trait significatif de la maladie, nécessitant une étude quantitative et qualitative de celles-ci. Elles expriment l'accélération souvent considérable de la vitesse de sédimentation globulaire et la protéinurie révélée par les examens de routine qui motivent la recherche dans le sang et les urines de perturbations spécifiques.

Dans le sang, les protides totaux sont souvent augmentés fortement. Leur taux est supérieur à 80 grammes par litre dans 70 % des cas ; dans 45 % des cas, il dépasse même 100 grammes par litre. De tels chiffres ne se rencontrent guère que dans la maladie de Kahler. Mais dans 30 % des cas, la protéinémie est normale, d'où l'intérêt d'une étude qualitative des protéines sériques.

Les techniques de fractionnement des protéines ont enlevé tout intérêt à l'étude du rapport Albumine/ Globulines.

Qu'il s'agisse d'électrophorèse libre ou sur papier, la migration des protéines dans un champ électrique révèle, dans la plupart des cas, la présence d'une tache dense de situation variable, puisque se présentant comme les $\gamma$, les $\beta$ ou même, plus rarement, les $\alpha$ globulines, permettant une classification électrophorétique des myélomes.

On parle d'$\alpha$ myélome, de $\beta$ myélome et de $\gamma$ myélome ; mais il faut bien souligner que cette classification électrophorétique est basée uniquement sur la "mobilité" de cette protéine qui dépend de son poids moléculaire et de ses charges électriques et, dans bien des cas, l'électrophorèse reste muette et son aspect normal ne saurait faire éliminer le diagnostic de myélome.

C'est l'immuno-électrophorèse qui, associant une technique de séparation immunologique en milieu gélifié au fractionnement électrophorétique, permet de séparer les paraprotéines myélomateuses en trois grands types immuno-chimiques, les types $\gamma$, $\beta_2 A$ et le type micromoléculaire.

= Le type $\gamma$, le plus fréquent (50 à 70 % des cas).

Il donne, sur l'arc des $\gamma$ globulines, un épaississement localisé plus ou moins près du réservoir de départ ou même un épaississement global avec disparition de l'arc $\beta_2 A$.

= Le type $\beta_2 A$ (20 à 30 % des cas) se traduit par un épaississement massif de l'arc $\beta_2$ A.

= Les paraprotéines micromoléculaires (5 % des cas) correspondent aux paraglobulines de Bence-Jones. Peu abondantes dans le sérum, elles n'ont pas d'expression électrophorétique.

A l'immuno-électrophorèse, elles apparaissent sous forme d'un trait supplémentaire se raccordant ou restant parallèle et sous-jacent à la ligne des $\gamma$ globulines ; c'est l'ultracentrifugation qui, séparant les protéines selon leur poids moléculaire, a permis de fixer celui des microglobulines aux environs de 35.000, expliquant leur passage électif à travers le filtre glomérulaire normal.

On comprend que la paraprotéinurie ne soit que le reflet des anomalies sanguines. On comprend que de fortes concentrations sériques de grosses molécules n'entraînent pas d'anomalie urinaire, tandis que de faibles concentrations sériques de micromolécules se traduisent par une protéinurie sans lésion rénale.

= Les modalités selon lesquelles se combinent les anomalies sanguines et urinaires se schématisent ainsi :

Dans la moitié des cas environ, anomalies

sanguines et urinaires existent.

Dans un deuxième groupe, seule existerait soit la dysprotéinurie, soit la dysprotéinémie.

Quant aux cas rarissimes de myélome non sécrétant où ne se retrouve aucune trace sanguine ou urinaire de la dysprotéinose, ils tendent à disparaître de la littérature au fur et à mesure que se précisent les méthodes immuno-chimiques.

## LE SYNDROME HEMO-CYTOLOGIQUE

Les anomalies de l'hémogramme constituent le terme mineur de ce syndrome ; par contre, les anomalies de la moelle osseuse en sont le terme majeur : la découverte des cellules plasmocytaires pathologiques étant nécessaire et suffisante pour affirmer le diagnostic de maladie de Kahler.

Notons aussi qu'à côté du myélogramme, d'autres cytogrammes ont un grand intérêt et rendent le même service.

### 1)- L'hémogramme.

Il n'a qu'une valeur d'orientation, les anomalies observées n'étant nullement spécifiques.

- L'anémie est à peu près constante, mais à des degrés variables suivant les cas ; le chiffre de globules rouges varie entre 9.000.000 et 4.000.000 par mm3.

Le type de l'anémie est variable, ordinairement normocytique et normochrome, mais elle peut être de type parabiermérien ou de type aplasique. Enfin, une valeur révélatrice est attachée aujourd'hui à la constatation d'une anémie myélo-érythrocytaire qui a été signalée par de nombreux auteurs, dont BAYRD et HECK, BROWNEL, SNAPPER et DI GUGLIELMO.

- Le taux des leucocytes est tout aussi variable, tantôt au-dessous de la normale, tantôt nettement au-dessus, les chiffres de plus de 25.000 appartenant aux formes franchement leucosiques.

Le pourcentage de leucocytes se trouve diversement modifié ; mais dans l'ensemble, c'est la mononucléose qui domine sur la lame, mononucléose faite de lymphocytes et de monocytes souvent jeunes à noyau polypoïde.

- Les plaquettes sont en général diminuées modérément. Les baisses au-dessous de 100.000 ne s'observent que dans 25 % des cas (SNAPPER). Cette thrombocytopénie associée à la fragilité capillaire constitue un véritable syndrome hémogénique acquis, qui a été rendu responsable du purpura hémorragique du myélome.

- Enfin, classiquement absents du sang circulant, les plasmocytes se rencontrent souvent à des taux de 5 à 10 %, surtout à la période terminale. En plus forte proportion, ils signent la diffusion leucémique de la maladie.

Toutes ces anomalies de l'hémogramme n'ont rien de spécifique et permettent exceptionnellement le diagnostic de la maladie de Kahler. Mais découvrant une anémie insolite et persistante, il force à demander un myélogramme qui est la clé du diagnostic.

2)- Le myélogramme.

Le myélogramme est bien la méthode la plus simple et la plus sûre. Encore faut-il qu'il soit correctement exécuté et lu.

La ponction osseuse est rendue très aisée par le ramollissement des os qui se laissent pénétrer n'importe où. On peut donc procéder à la ponction en divers points : crête iliaque, épineuse vertébrale. Cependant, la ponction sternale reste l'opération de choix.

Le myélogramme de la maladie de Kahler est fait de deux processus : la raréfaction du tissu myéloïde et la prolifération de cellules plasmocytaires.

1°)- La raréfaction du tissu myéloïde normal.

Il y a diminution des érythroblastes, des myélocytes et des mégacaryocytes. Cette raréfaction des éléments normaux habituelle est soit relative, soit totale. Dans ce dernier cas, elle aboutit à une véritable aplasie médullaire. Pour être fréquente, elle n'est pas constante.

2°)- La prolifération de cellules pathologiques est faite de plasmocytes ; le myélome est un plasmocytome.

Leur densité sur le myélogramme est très variable d'un cas à l'autre, d'un endroit à l'autre du squelette et d'un moment à l'autre de l'évolution.

La prolifération plasmocytaire apparaît sous forme de plasmocytes, dont le seul pourcentage élevé (10 à 98 %) traduit la nature pathologique à un examen superficiel, soit sous forme d'anomalies cellulaires franches suffisant à affirmer le diagnostic, même si elles n'intéressent qu'un petit nombre de cellules ; ce sont : la jeunesse d'éléments parfois fixés au stade de plasmoblaste ou de proplasmocyte ; les anomalies de taille : certaines cellules devenant énormes (40 µ) ; les anomalies cytoplasmiques : cellules de MOTT fortement vacuolisées et cellules à inclusions cristallines, azurophiles ou acidophiles ; les anomalies nucléaires avec images de mitoses pathologiques, cellules plurinucléées, monstres chromatiniens.

Selon J. MALLARME, FAUVERT, HARTMANN, les myélogrammes du plasmocytome peuvent se classer en trois catégories :

- Myélogrammes à cytologie différenciée plasmocytaire, faits de plasmocytes adultes ou imma-

tures, tous aisément reconnaissables.

- Myélogrammes à cytologie différenciée mixte plasmocytaire, histio-monocytaire, histio-lymphocytaire et endothéliale.

- Myélogrammes à cytologie indifférenciée ou peu différenciée, où prédominent les plasmoblastes et proplasmocytes atypiques. Cette variété s'apparente étroitement aux réticuloses malignes, et représente la transition entre plasmoblastome et la réticulose histioblastique.

3°)- Les autres cytogrammes.

Le myélocyte pathologique n'existe pas seulement dans la moelle. Le foie même, à l'examen clinique, est très souvent envahi, comme le montre la ponction-biopsie.

Il peut en être de même des ganglions de la rate, des liquides d'épanchement séreux pleural ou ascitique, sur les frottis des lésions cutanées.

Néanmoins, les explorations citées ne sont possibles que dans un nombre limité de cas, ceux où l'atteinte myélomateuse déborde le squelette et donne une hépatomégalie, une splénomégalie, des adénopathies, etc...

EN CONCLUSION de cette longue étude clinique, nous retiendrons que la maladie de Kahler ou myélome multiple est une hémopathie maligne systématisée intéressant la lignée plasmocytaire, se caractérisant par :

1°- un syndrome clinique dominé par des douleurs osseuses de type rhumatologique, associées à une altération de l'état général ;

2°- un syndrome biologique où domine une dysprotéinémie ;

3°- un syndrome hémocytologique, caractérisé par

la présence du plasmocyte qui est indispensable pour affirmer le diagnostic.

Mais peu d'affections sont aussi riches de manifestations cliniques et biologiques, et l'on ne saurait clore ici l'étude clinique de cette maladie sans évoquer les diverses formes cliniques.

o o

## FORMES CLINIQUES

1)- Les formes osseuses.

Elles se différencient davantage par leurs signes radiologiques que par leurs signes cliniques. Leurs variétés topographiques relèvent de la pathologie propre à chaque région du squelette. Les formes rachidiennes se caractérisent par l'absence d'atteinte discale et l'intégrité habituelle des arcs postérieurs.

2)- Les formes raréfiantes.

Parmi lesquelles la myélomatose décalcifiante de WEISSENBACH et LIEVRE doit être individualisée: elle se traduit par une déminéralisation diffuse du rachis qui apparaît lavé, le contour des vertèbres étant le plus souvent conservé.

3)- Les formes rénales.

Sont celles où l'aspect néphrologique domine la scène, aboutissant rapidement à une insuffisance rénale. Les manifestations rénales de l'hypercalcémie prennent rarement la forme de lithiase, mais la néphrocalcinose est fréquente. Par ailleurs, la fréquence de l'infection urinaire peut apparaître comme un facteur surajouté d'insuffisance rénale, l'infection étant elle-même en rapport avec le déficit en anticorps propre à la dysprotéinose myélomateuse.

4)- Les formes hépato-splénomégaliques, qui sont

dues soit à l'infiltration lymphoplasmocytaire, soit à une amylose.

5)- Les formes respiratoires.

Non exceptionnelles, elles se traduisent cliniquement par des épisodes pulmonaires aigus ou subaigus récidivants. A leur sujet, ZINNEMAN et HALL emploient le terme de "pneumonie récurrente" et rapprochent leur caractère récidivant de celui des pneumopathies des agammaglobulinémies.

L'examen radiologique révèle des images d'infiltration diffuses ou systématisées, des épanchements pleuraux, plus rarement un aspect de miliaire.

6)- Les formes adénomégaliques.

Particulièrement étudiées par PENDE, on distingue des microadénopathies multiples et des adénopathies manifestes localisées, qui peuvent prendre la forme tumorale.

Elles font discuter la leucose lymphoïde et la maladie de Waldenström. La biopsie ganglionnaire fait le diagnostic.

7)- Les formes neurologiques.

Elles se schématisent en trois grands types : médullaire, polynévritique et radiculaire.

- Les formes médullaires peuvent revêtir l'allure d'un tableau classique de compression avec paraplégie, troubles sensitifs, syndrome radiculaire.

- Les formes polynévritiques et multinévritiques sont sous la dépendance d'infiltration plasmocytaire de la gaine des nerfs.

- Les syndromes radiculaires des paires crâniennes ou rachidiennes relèvent de compression par le processus prolifératif osseux.

8)- Les formes hémorragiques.

Il s'agit d'hémorragies cutanées ou viscé-

rales qui prennent parfois une allure dramatique.

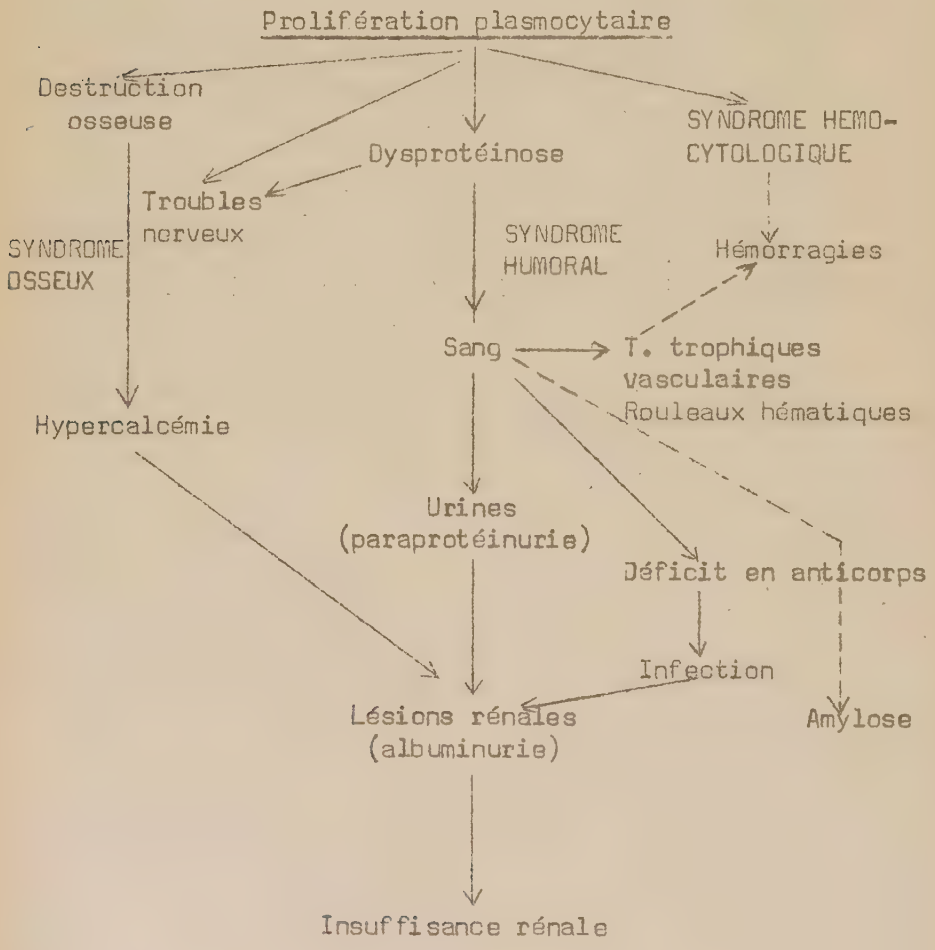
9)- Les formes digestives.

Liées anatomiquement à l'infiltration plasmocytaire des parois digestives, elles se manifestent cliniquement par des troubles tels que diarrhée, constipation, crises spasmodiques, hémorragies gastro-intestinales.

Ces différentes formes cliniques résultent d'une infiltration plasmocytaire au niveau des organes intéressés, mais presque toujours il s'y associe une amylose qui mérite ici une mention spéciale. Fréquente dans la maladie de Kahler, elle reproduit souvent le tableau de l'amylose primitive type Lubarsch avec: macroglossie, purpura palpébral, dépôts amyloïdes cutanés para-unguéaux ou parfois para-articulaires, réalisant quelquefois un tableau de polyarthrite chronique évolutive.

S C H É M A

EXPLIQUANT LES PRINCIPAUX SIGNES DE LA MALADIE DE KAHLER




Ce schéma explique, à partir de la prolifération plasmocytaire, un grand nombre des manifestations cliniques de la maladie de Kahler dont la dysprotéinose, qui elle-même est responsable de nombreuses atteintes.

# DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la maladie de Kahler se porte sur des signes cliniques d'orientation : douleurs osseuses chez un sujet âgé, état général déficient où l'anémie est un signe très évocateur. La constatation d'une protéinurie et d'une accélération très importante de la vitesse de sédimentation globulaire doit faire évoquer la maladie. C'est parfois la découverte au fond d'oeil d'images caractéristiques qui révèle la dysglobulinémie.

Les examens électrophorétiques et immunoélectrophorétiques du sang et des urines donnent une quasi-certitude.

La constatation de plasmocytes anormaux dans le frottis de moelle affirme le diagnostic.

Le diagnostic différentiel se pose, sur le plan clinique, devant les signes de début : signes généraux, douleurs, signes rénaux parfois, qui peuvent évoluer longtemps avant d'être rapportés à leur cause.

Le diagnostic s'impose dès que les examens humoraux et hématologiques sont effectués. Sur le plan humoral, la dysglobulinémie se distingue de celle de WALDENSTRÖM où domine une $\gamma_2 M$ globuline.

Il se pose, sur le plan radiologique, avec certaines métastases osseuses destructives. Il est habituellement facile d'éliminer les autres causes d'ostéo-

lyse à foyers disséminés ou les images kystiques, multiples.

L'hyperparathyroïdie essentielle reste une rareté. Malgré un syndrome humoral caractéristique, elle ne peut être retenue qu'après élimination de la maladie de Kahler par la ponction sternale.

Enfin, certaines ostéoporoses étendues peuvent évoquer une myélomatose décalcifiante diffuse que les examens complémentaires affirmeront ou infirmeront.

EN RESUME : Dans la forme classique de la maladie de Kahler, où domine un syndrome osseux objectivé radiologiquement par des images d'ostéolyse localisée ou diffuse, il importe d'éliminer tout d'abord des images métastatiques d'un cancer primitif qui doit être recherché. La dysprotéinémie fera discuter une autre dysglobulinémie, à savoir la maladie de Waldenström qui, à l'immunoélectrophorèse, se caractérise par une anomalie de la $\beta_2$M globuline, alors que, dans la maladie de Kahler, il existe une anomalie de la $\beta_2$A globuline associée à celle des $\gamma$ globulines.

Mais, dans tous les cas, le diagnostic positif de la maladie de Kahler repose sur la découverte, sur le myélogramme, d'une plasmocytose faite de plasmocytes normaux, mais en nombre élevé, et de plasmocytes anormaux.

## PRONOSTIC ET EVOLUTION

La maladie de Kahler est une affection maligne toujours mortelle.

Il est difficile de fixer les délais d'évolution pour chaque cas, la révélation clinique du plasmocytome étant en retard sur son développement anatomique ; le moment où le diagnostic est assuré étant en général en retard sur le moment où apparaissent les premiers symptômes fonctionnels.

La durée moyenne d'évolution est fixée à deux ans, avec des extrêmes : quelques mois ou plusieurs années.

Plusieurs facteurs interviennent pour régler le pronostic et la longueur de l'évolution : la localisation et l'extension des lésions, la maturité plasmocytaire, la survenue de complications hémorragiques amyloïdes ou infectieuses, et les effets du traitement, son influence étant certaine, mais inconstante.

# L E  T R A I T E M E N T

Le traitement de la maladie de Kahler, au même titre que celui de toutes les dysglobulinémies, reste très décevant et peu d'affections hématologiques ont moins bénéficié des progrès thérapeutiques de ces dernières années.

Si l'on parvient à freiner l'évolution des formes limitées ou spontanément lentes, les formes très diffuses, et a fortiori la leucose à plasmocytes ne sont pratiquement pas influencées par le traitement. La fréquence de l'atteinte rénale vient, par ailleurs, dans nombre de cas, réduire encore les possibilités thérapeutiques.

Trois types de traitement peuvent être appliqués :

- les chimiothérapies,
- les traitements par les agents physiques (radiothérapie),
- les traitements hormonaux.

Nous mentionnerons les traitements symptomatiques qui ne peuvent être que complémentaires , mais qui sont cependant nécessaires, ne serait-ce que pour pallier à certains inconvénients des traitements de fond.

## 1)- CHIMIOTHERAPIES.

= Le traitement le plus récent est le MELPHALAN (p-di-2-chloro-éthyl-amino-phénylalanine). Cette mou-

tarde est le dérivé lévogyre de la sarcolysine soviétique. Elle a été expérimentée au cours des dernières années dans plusieurs centres, et elle vient d'être commercialisée en Grande-Bretagne sous le nom d'Alkeran.

Le Melphalan s'administre per os ; la posologie est la suivante. Pour le traitement d'attaque, on donne une dose totale de 60 à 100 mg selon le poids du malade (10 à 15 mg par jour pendant sept jours). Il y a intérêt à faire suivre ce traitement d'attaque par un traitement d'entretien à la dose de 2 mg par jour ou tous les deux jours, poursuivi aussi longtemps que l'état hématologique le permet.

Le Melphalan est, dans l'ensemble, bien toléré et peu toxique. Les troubles digestifs sont exceptionnels, limités habituellement à quelques nausées lors du traitement d'attaque. L'effet cytopéniant porte avant tout sur les leucocytes, plus rarement sur les plaquettes, très exceptionnellement sur l'érythropoïèse. Une surveillance hématologique régulière (toutes les deux à trois semaines) est indispensable pendant toute la durée du traitement. Il faut interrompre le traitement si le chiffre des polynucléaires devient inférieur à 1.500/mm3 ou si le chiffre de plaquettes s'abaisse à 100.000 ou au-dessous. La cytopénie se répare spontanément et assez rapidement (quelques semaines) ; la réparation est accélérée sous l'influence de la corticothérapie (0,5 à 1 mg de Prednisone/kg et par 24 heures). Le traitement d'entretien peut être repris lorsqu'on a atteint le chiffre de 2.000 polynucléaires/mm3 et de 150.000 plaquettes. Les épisodes cytopéniques ultérieurs sont de réparation plus lente et justifient la mise en oeuvre systématique d'une corticothérapie. Dans la série des malades traités dans le service de M. Jean BERNARD, il n'a été observé aucun cas de grande insuffisance médullaire ou même de cytopénie irréversible.

Les contre-indications du traitement par le Melphalan sont :

1°)- L'existence initiale d'une leucopénie importante ou d'une thrombopénie ;

2°)- L'administration récente d'une autre chimiothérapie : il faut, en ce cas, exiger un intervalle libre d'au moins un mois.

3°)- L'existence d'une insuffisance rénale très sévère. Mais l'insuffisance rénale modérée ne constitue nullement une contre-indication.

Les résultats du traitement par le Melphalan s'établissent ainsi :

- échec total dans 30 % des cas ;
- amélioration subjective ou très partielle dans 40 à 50 % des cas ;
- amélioration objective et importante dans 20 à 25 % des cas seulement.

Les améliorations subjectives se traduisent par une diminution des douleurs et une nette amélioration de l'état général.

Les améliorations objectives doivent, avant tout, être jugées sur l'évolution des anomalies protidiques (vitesse de sédimentation, protéinurie de Bence-Jones, si elle existe, électrophorèse et immuno-électrophorèse du sérum), car le faible pourcentage de plasmocytes en un territoire médullaire n'a pas de valeur et les modifications des images radiologiques sont très rares et très tardives.

Les modifications objectives se produisent dans un délai de un à six mois après l'institution du traitement. Dans un certain nombre de cas, on assiste non seulement au retour à la normale de la vitesse de sédimentation, à la disparition de la protéinurie, à la disparition du pic globulinique anormal à l'électrophorèse (avec persistance d'anomalies mineures à l'immuno-électrophorèse), mais aussi à une remontée du taux des immuno-globulines normales : on peut ainsi obtenir une électrophorèse des protéines

sériques strictement normale.

Même dans les cas où l'amélioration protidique est très partielle, on peut voir remonter à la normale le chiffre d'hémoglobine, en l'absence de toute transfusion.

Certains auteurs ont signalé des modifications des images radiologiques.

Le type de la globuline myélomateuse (gamma, $\beta_2$-A ; Bence-Jones) ne semble pas intervenir dans la qualité des résultats obtenus.

La durée de l'amélioration est de deux mois à deux ans. Le traitement d'entretien semble reculer l'échéance des rechutes. Lorsque ces rechutes surviennent, elles peuvent parfois être sensibles à un nouveau traitement d'attaque.

= Plus ancien est le traitement par la cyclophosphamide, commercialisée en France sous le nom d'ENDOXAN. Différentes communications préliminaires, portant sur un grand nombre de malades, font état d'un pourcentage assez élevé de résultats favorables. Administrée à fortes doses (4 mg par kg et par jour, pendant au moins un mois, ou 1 à 2 mg par kg, pendant un délai plus long). On manque encore de détails sur les critères objectifs de ces améliorations et sur l'évolution des anomalies protidiques, mais il semble qu'on puisse obtenir des résultats valables par ce traitement.

= Les autres chimiothérapies sont sans grand intérêt, soit parce qu'elles sont inefficaces (par exemple, les antimétabolites), soit parce qu'elles sont moins efficaces et nettement plus toxiques que le Melphalan et la Cyclophosphamide ; c'est, par exemple, le cas de l'uréthane.

## 2)- TRAITEMENTS PAR LES AGENTS PHYSIQUES.

= Le phosphore radio-actif, l'yttrium radio-actif ont donné, dans l'ensemble, des résultats médiocres.

= La radiothérapie localisée conserve ses indications classiques :

- traitement d'un foyer osseux particulièrement douloureux ;
- traitement d'une lésion rachidienne, faisant courir des risques d'accident neurologique.

Si on décide une radiothérapie, il est sage d'interrompre provisoirement ou de diminuer la posologie de la chimiothérapie.

## 3)- TRAITEMENTS HORMONAUX.

= La corticothérapie, même à fortes doses, ne donne qu'exceptionnellement des améliorations objectives. Elle a, assez souvent, un effet bénéfique sur l'état général et les douleurs. Mais on connaît les inconvénients des traitements trop longtemps poursuivis.

Les principales indications des corticoïdes, dans le myélome, sont :

- les cytopénies dues à une chimiothérapie,
- les anémies à composante hémolytique majeure,
- le syndrome hémorragique,
- la fièvre non liée à une surinfection.

L'insuffisance rénale constitue, bien entendu, une contre-indication.

= Hormones sexuelles. Les androgènes constituent une thérapeutique d'appoint, particulièrement

indiquée dans les formes avec ostéoporose diffuse et dans les formes très douloureuses résistant à la chimiothérapie.

L'association d'oestrogènes a été préconisée par certains dans les cas avec hypercalciurie importante.

## 4)- TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES.

= Les transfusions sont nécessaires quand l'anémie est profonde. En cas d'hémorragie, on fera des transfusions de sang frais, prélevé sur matériel siliconé. Dans les autres cas, on a souvent intérêt à transfuser des culots érythrocytaires, pour éviter les surcharges.

= Le traitement martial est utile en cas d'anémie hypochrome, hyposidérémique. L'administration de calcium, à la dose de 2 ou 3 g par jour, est utile dans les formes avec forte hypercalciurie sans hypercalcémie.

= Une rééquilibration métabolique rigoureuse est nécessaire, s'il y a insuffisance rénale sévère. L'immobilisation prolongée doit être évitée chaque fois que cela est possible, car elle aggrave les troubles du métabolisme calcique.

# C O N C L U S I O N

De cette étude clinique de deux cas de maladie de Kahler, nous pouvons constater que la découverte de cette maladie est bien souvent une découverte d'examens radiologiques motivés par l'apparition de douleurs de type "rhumatologique" ; mais ces images radiologiques ne sont pas toujours évocatrices et, quand elles le sont, ne permettent pas d'affirmer le diagnostic de maladie de Kahler ; mais elles permettent d'orienter les autres investigations paracliniques, à la recherche de stigmates biologiques de cette affection, se traduisant avant tout par une dysprotéinémie qui, dans les formes classiques, est un argument d'une grande valeur diagnostique. Mais, dans tous les cas, on ne saurait affirmer la maladie de Kahler sans sa confirmation cytologique, par la découverte d'une plasmocytose médullaire qui reste la clé du diagnostic.

Quant au traitement, quoique palliatif, il n'est pas sans intérêt ; en effet, dans les deux cas qui ont fait l'objet de cette thèse, il est incontestable que la chimiothérapie, associée à la corticothérapie à dose massive, a eu un effet spectaculaire et peut être considérée actuellement comme le traitement de base.

Néanmoins, la maladie de Kahler reste une affection grave, dont l'issue est toujours fatale.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen
de la Faculté de Médecine,

G. CORDIER

Le Président
de la thèse,

G. BROUET

# B I B L I O G R A P H I E

La bibliographie sur le Myélome est actuellement considérable ; aussi vais-je limiter cette étude aux publications les plus récentes (1960 à 1964).

Par ailleurs, de nombreux ouvrages ont été consacrés aux manifestations viscérales du Myélome multiple et tout particulièrement aux manifestations rénales.

SUZUKI et KUNISHUGUE - Sur un cas de myélome.- J. Méd. Bordeaux, Juin 1960, N° 6, 646-647.

JAGERHOFER H.- Le myélome atypique.- Wien Klin. Wschr., 29 Juillet 1960, 72, N° 30, 553-556 (Bibliogr.).

BIGNE J. et CABANES J.- Considérations sur la maladie de Kahler.- Rev. Clin. espan., 30 Sept. 1960, 78, N° 6, 329-333 (Bibliogr.) - (Résumé français).

PIMENTA DE MELLO R. et BALLINI I.- Le plasmocytome.- Hospital, Mai 1960, 57, N° 5, 909-914 (Bibliog.).

PODESTA H.A. et GERMAIN A.S.- Le plasmocytome.- Prensa Med. Argent., 23 Sept. 1960, 47, N° 39, 2591-2603. (Bibliogr.)- (Résumé français).

HEINIVAARA O. et EISALOA - Myélome multiple.- Acta

Med. Scand., 1er Nov. 1960, 168, N° 3, 211-218. (Bibliogr.).

HOUDE A., LONG L.A.- Myélome multiple. Revue de 30 cas.- Union Méd. Canada, Janvier 1960, 89, N° 1, 16-32. (Bibliogr.).

INNES J. et NEUALL J.- Les myélomes.- Lancet, 4 Fév. 1961, N° 7171, 259 (9 fig.).

MARTIN M.H.- La fréquence des myélomes.- Lancet, 4 Fév. 1961, N° 7171, 237-239 (8 fig.) (Bibliog.).

SALAMONE L.- Quelques aspects particuliers de la maladie myélomateuse.- Riforma Med., 14 Oct. 1961, 75, N° 41, 1183-1187 (Bibliogr.)- (Résumé français).

SERRE H. et coll.- Myélome multiple à forme prolongée (8 ans).- Montpellier Méd., Juillet-Août 1961, 104, N° 1, 5.

MAZZONE R. et PADOLECCHIA N.- Quelques aspects diagnostiques et nosologiques de la maladie myélomateuse.- Minerva Med., 24 Fév. 1961, 52, N° 16, 685-692.

MISCHENKO A.S.- Problèmes cliniques et thérapeutiques du myélome.- Klinitchescaïa Med. (Moscou), 1961, 39, N° 8, 29-35 (Bibliogr.).

GRUSZKAS, PENAR S. et KOSMALA U.- Aspects cliniques et évolution atypique du myélome. Analyse de 15 cas.- Polski Tygod. Lek., 1961, 16, N° 36, 1390-1393. (Bibliogr.).

ARMSTRONG M.L.- Un cas de myélome multiple.- Med. J. Australia, 4 Mars 1961, 48-1, N° 9, 324-325. (Bibliogr.).

FINE J.M.- Les variétés de myélome.- Vie Médicale, Novembre 1962, 43, N° II, 1547-1556. (Bibliogr.).

BEST W.R. et coll.- Diagnostic et évolution du myélome multiple avec évaluation de la survie.- J. Lab. Clin. Méd., Novembre 1963, 62, N° 5, 860.

SILVERMAN L.M. et SHKLAR G.- Myélome multiple.- Oral. Surg., Mars 1962, 15, N° 3, 301-309, 8 fig. (Bibliogr.).

CAYLA - Myélomes multiples. (Formes cliniques et diagnostic).- Gazette des Hôpitaux, 20 Mai 1962, 134, N° 14, 629-631.

OLMER J., MONGIN M. et DENIZET D.- Quelques considérations sur le myélome multiple (A propos de 25 cas).- Marseille Médical, 1962, 99, N° I, 1-22.

RUSSO E. et REIS M.S.- Un cas de myélome multiple.- Hospital, Février 1962, 61, N° 2, 313-329, 8 fig. (Bibliogr.).

BARDEN R.P.- Le syndrome du myélome multiple et ses implications.- Am. J. Roentgenol., Juin 1962, 87, N° 6, 1140-1145, 7 fig. (Bibliog.).

PAYET M., SANKALE M., PENE P. et DIOP B.- La maladie de Kahler chez l'Africain. A propos de 38 cas.- Bull. Soc. Méd. Afrique noire, 1963, 8, N° 3, 338-343. (Bibliogr.).

KURASHOVA M.V. et TUPIKIN G.V.- Aspect clinique du myélome.- Klinitchescaïa (Moscou), 1963, N° 4, 119-121.

CAROIT M.- Eléments de diagnostic du myélome.- Progrès Médical, 10 Mars 1963, 91, N° 5, 199-205, 5 fig.-

THOMAS Th.-F.- Myélome multiple dans une fratrie.- New-York State J. Med., 15 Août 1964, 64, N° 16, 2096-2099.

- Myélome multiple.- J.A.M.A., 25 Mai 1964, 188, N° 8, 741-745, 5 tableaux. (Bibl.)

GUIMONT A. et GAGNON P.A.- Le myélome multiple.- Union Méd. Canada, Octobre 1964, 93, N° 10, 1183-1189, 6 fig. (Bibliogr.).

CASTOLDI G.L.- Anomalies chromosomiques dans le myélome multiple.- Hematologica, 1964, 40, N°10, 751-766 (Bibliogr.).

DRIVSHOLMA - Myélomatose.- Acta Med. Scand., Octobre 1964, 176, N° 4, 509-524, 6 tabl. (Bibliogr.).

TRAN-LU-Y, DANG-NHU-TAY et TRINH-NGHIA-TRINH - Etude clinique d'un cas de myélome multiple. Critères du diagnostic.- Acta Med. Vietnam, Juillet-Octobre 1964, 6, N° 3-4, 3093-3101.